

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 78100118.5

⑪ Int. Cl.²: C 07 D 307/80, C 07 D 209/12,
C 07 D 333/56, A 61 K 31/34,
A 61 K 31/38, A 61 K 31/40

⑭ Anmeldetag: 08.06.78

⑬ Priorität: 21.06.77 DE 2727802

⑭ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.01.79 Pa. entblatt 79/1

⑬ Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB NL SE

⑬ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Postfach 80 03 20,
D-6230 Frankfurt/Main 20 (DE)

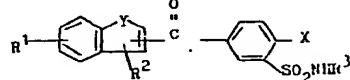
⑭ Erfinder: Lang, Hans Jochen, Dr.,
Rüdesheimer Strasse 7,
D-6238 Hofheim am Taunus (DE)

⑭ Erfinder: Musil, Josef, Dr.,
Kettenring 45,
D-7815 Kirchzarten-Burg (DE)

⑭ Erfinder: Muschawek, Roman, Dr.,
Heimchenweg 39,
D-6000 Frankfurt/Main (DE)

⑮ Sulfamoyl-Arylketone und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

⑯ Heterocyclische 3-Sulfamoylarylketone, der allgemeinen Formel



worin R¹ Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Methoxy oder Aethoxy, R² und R³ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, X ein Halogenatom, Methyl oder Trifluormethyl und Y Sauerstoff, Schwefel oder NR⁴ bedeuten, wobei R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht, mit urikosurischer, hypourikämischer und salidiuretischer Wirkung und ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten.

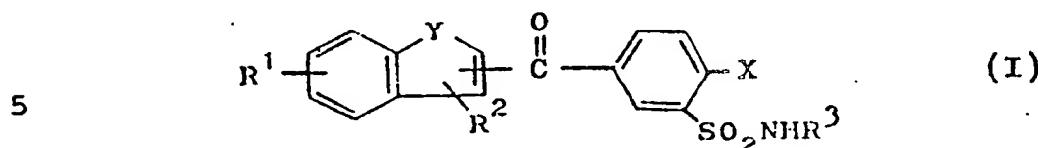
EP 0 000 128 A1

- 1 -

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 77/F 128 Dr.Hg/hka

Sulfamoyl-Arylketone und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I

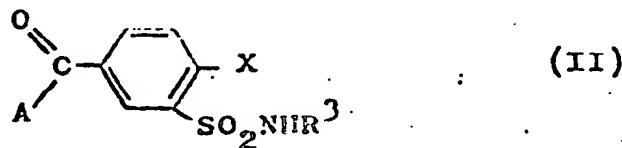


worin R¹ Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atome
10 Methoxy oder Äthoxy, R² und R³ gleich oder verschieden
sein können und Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-
Atomen bedeutet, X ein Halogenatom, Methyl oder Tri-
fluormethyl und Y Sauerstoff, Schwefel oder NR⁴ bedeutet
wobei R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen
steht.

15

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur
Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch
gekennzeichnet ist, dass man

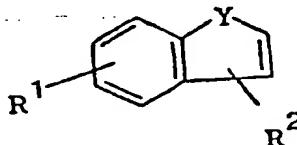
20 a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



25

worin R^3 und X die angegebene Bedeutung besitzen und A für Halogen, Acyloxy, Hydroxy oder $N(R)_2$ steht, wobei R Wasserstoff, niederes Alkyl oder Phenyl ist, mit einer heterocyclischen Verbindung der allgemeinen

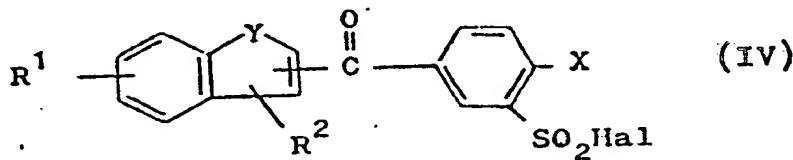
5 Formel III



(III)

10 worin R^1 , R^2 und Y die angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer Lewis-Säure oder einer Protonensäure umgesetzt,

15 b) Verbindungen der allgemeinen Formel IV



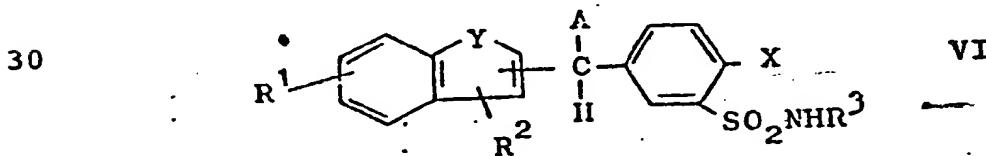
(IV)

20 mit einem Amin der allgemeinen Formel V



25 umgesetzt, wobei R^1 bis R^3 , X und Y die angegebene Bedeutung besitzen und Hal für Halogen steht,

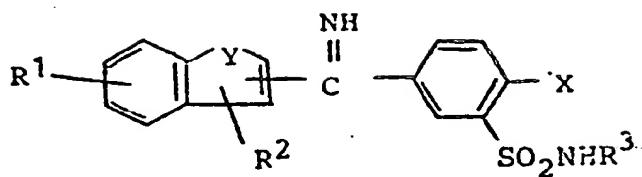
c) Verbindungen der allgemeinen Formel VI



VI

30 worin R^1 bis R^3 , A , X und Y die angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Oxidationsmittel behandelt,

35 d) Verbindungen der allgemeinen Formel VII

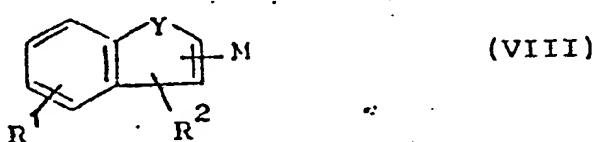


VII

5 worin R¹ bis R³, X und Y die obige Bedeutung haben,
gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze der
Hydrolyse unterwirft,

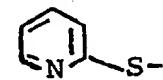
e) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

10



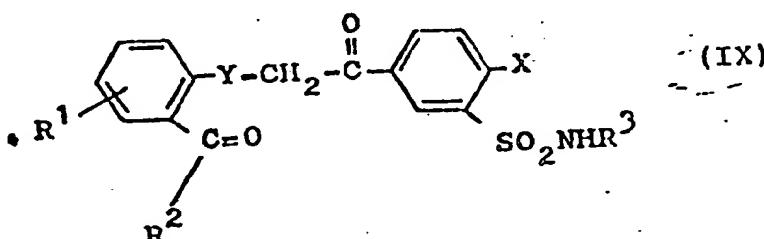
(VIII)

15 worin R¹ bis R² die angegebene Bedeutung besitzen, N
für Li, Mg Hal, Cd Hal, Hg Hal oder HgOCOCH₃ steht, Y
neben der angegebenen Bedeutung auch diejenige von
NM besitzen kann, mit Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt, worin A neben der angegebenen Bedeutung
20 auch für einen 2-Mercaptopyridylrest



f) Verbindungen der allgemeinen Formel IX

25



(IX)

30

cyclisiert

und gegebenenfalls die nach a) - f) erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der R³ für Wasserstoff steht, anschliessend alkyliert.

35

Die Alkylreste für R¹ bis R⁴ können geradkettig oder verzweigt sein.

Die unter a) bezeichnete Verfahrensweise wird so ausgeführt, dass man Verbindungen II mit den Verbindungen III bevorzugt im molaren Verhältnis 1 : 1 umsetzt, wobei die Reaktionsdurchführung hinsichtlich Katalysator, Reaktions-
5 temperatur, Reaktionsdauer, Lösungsmittel und Aufarbeitung gemäss der Vorschrift für vergleichbare Beispiele z.B. nach Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", 4. Auflage, Band 7/2 a, Seiten 15 - 375 (1973), erfolgt.

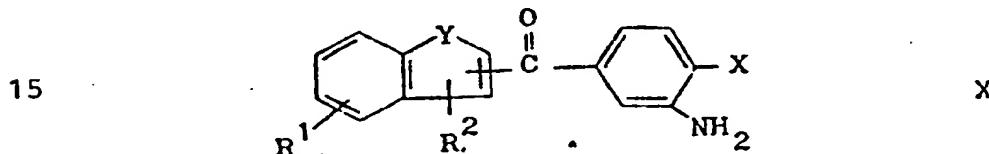
10 Wenn A für Hal oder Acyloxy steht, haben sich unter den für Friedel-Crafts-Reaktionen verwendeten Lösungsmitteln neben den in der Literatur beschriebenen üblichen Lösungsmitteln u.a. halogensubstituierte Benzolderivate, wie z.B. Fluor-, Difluor-, Chlor- oder Dichlorbenzol als besonders geeignet erwiesen. Als Friedel-Crafts-Katalysatoren, die sowohl Lewis-Säuren wie Protonensäuren umfassen, kommen bevorzugt Aluminiumchlorid, Zinn- und Titantetrachlorid zur Anwendung, wobei jedoch auch andere Katalysatoren, wie beispielsweise HF, BF₃, ZnCl₂, GaCl₃, J₂ verwendet werden können. Als Protonensäuren kommen z.B. HF, HClO₄ oder Polyphosphorsäure in Betracht. Insbesondere bei Anwendung von Aluminiumchlorid wie auch bei den anderen Katalysatoren muss berücksichtigt werden, dass die Sulfamoylfunktion mindestens 1 Mol AlCl₃ bzw. Lewis-Säure infolge Komplexbildung deaktiviert, also ein Überschuss von mindestens 2 Mol an Lewis-Säure eingesetzt wird.
15
20
25
30
35

Wenn A für Hydroxy steht, verwendet man bevorzugt Aluminiumchlorid, Zinkchlorid, Bortrifluorid, aber auch Fluorwasserstoff und Perchlorsäure, sowie Polyphosphorsäure oder Phosphoroxychlorid als Katalysatoren, dagegen wird POCl₃ als katalysierende Lewis-Säure insbesondere bei Umsetzungen von III mit den Säureamid-Derivaten der Formel II, bei denen Y für -NR₂ steht, vorteilhaft verwendet.

Nach Verfahrensweise b) bringt man Sulfochloride der Formel IV mit Ammoniak oder einem Amin in an sich bekannter Weise zur Reaktion, vergl. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", 4. Auflage, Band 9 (1955), Seiten 605-627.

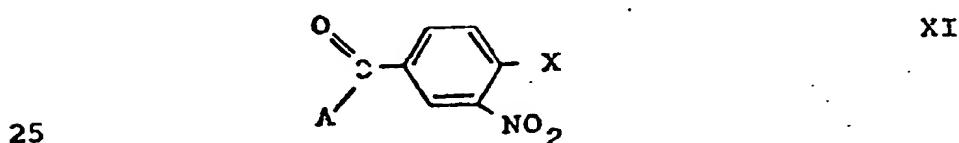
Als Reaktionsmedien erwiesen sich polare Lösungsmittel, wie Wasser, niedere Alkohole mit 1 bis 5 C-Atomen, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylacetamid, Mono-, Di- oder Tri-äthylenglycoldimethyläther als besonders geeignet, wobei 5 man die Reaktion zwischen 0 und 100° C, bevorzugt zwischen 10 und 50° C durchführt. Die Reaktionsdauer liegt zwischen 1/2 und 70 Stunden, bevorzugt bei 4 bis 14 Stunden.

Die Sulfochloride der Formel IV können in an sich bekannter Weise auf verschiedenen Wegen erhalten werden. Bevorzugt erhält man sie durch Meerwein-Reaktion (Chem. Ber. 10 90, 841 (1957)) aus den Aminoderivaten der Formel X

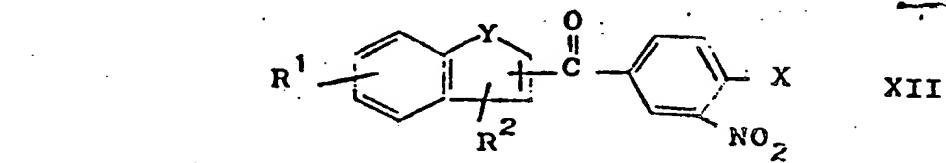


worin die Substituenten die angegebene Bedeutung haben.

20 Die Verbindungen der Formel X werden beispielsweise aus Verbindungen XI



worin X und A die angegebene Bedeutung besitzen, durch eine der Verfahrensweise a) analoge Reaktion mit Verbindungen III und anschliessender Reduktion der Nitroverbindung XII



35 dargestellt.

Gemäss Verfahrensweise c) werden Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit einem Oxidationsmittel in die Verbindungen der Formel I übergeführt. Es eignen sich sowohl organische wie auch anorganische Oxidationsmittel wie bei-

5 spielsweise Salze und Komplexverbindungen des Fe^{+3} , Nickel-peroxid, Kaliumpermanganat, Chrom-VI-verbindungen, ~~Kupfer~~-II-salze, Halogen, Stickoxide wie N_2O_3 in situ oder NO_2 , HNO_3 , Sauerstoff, anorganische und organische Peroxoverbindungen wie H_2O_2 , Benzoper- und m-Chlorbenzopersäure,

10 N-Chlor- und N-Brom-succinimid, Dimethylsulfoxid, aliphatische Nitroverbindungen, Ketone in Gegenwart eines Aluminiumalkoholates im Sinne einer Oppenauer-Oxidation. Hierbei hält man sich in Durchführung und Aufarbeitung an vergleichbare, in der Literatur erwähnte Beispiele, z.B. Houben-Weyl,

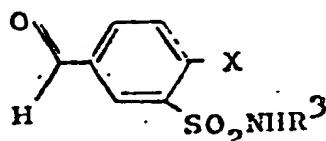
15 1975, Seiten 425, 465, 673, 901, und Band 7/2 a, (1973), Seiten 677 - 788. Wenn A eine OH-Gruppe bedeutet, hat sich als mildes und besonders geeignetes Oxidationsmittel aktives Mangan-IV-oxid erwiesen (vergl. z.B. A. J. Fatiadi,

20 Synthesis 1976, 65; DE-OS 2 436 263), wobei man als Lösungsmittel vorzugsweise Acetonitril oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachloräthan verwendet und die Reaktion bei Temperaturen zwischen 0° und 40° C, vorzugsweise zwischen 20° und 30° C, über eine Dauer von 6 bis 60 Stunden durchführt.

25

zu den Verbindungen VI mit A = OH gelangt man in üblicher Weise z.B. durch Addition eines Aldehyds der allgemeinen Formel XIII

30



XIII

35 an Verbindungen der allgemeinen Formel III oder VIII.

Bei der Oxidation von Verbindungen VI, worin A Acyloxy be-

deutet, wendet man bevorzugt Chromsäure an, vergl. Org. Synth. 42, 79 (1962). Wenn A für Halogen steht, verwendet man neben Chromsäure bzw. Natriumbichromat im sauren Medium bevorzugt Dimethylsulfoxid, die Oxide tertiärer

5 Amine wie z.B. Pyridin-N-oxid oder Trimethylaminoxid und aliphatische Nitroverbindungen wie z.B. 2-Nitropropan. Die Verbindungen VI, worin A für $N(R)_2$ steht, werden bevorzugt in die Verbindungen I übergeführt, vergl. Org. Prep. Proce. Int. 8, 33 (1976); J. Am. Chem. Soc. 97, 5927 (1975).

10

Man erhält die Verbindungen VI, worin A Halogen oder Acyl oxy bedeutet, z.B. aus den entsprechenden Verbindungen mit A = OH durch Acylierung oder Chlorierung, wenn A eine $N(R)_2$ -Gruppe bedeutet, beispielsweise aus den entsprechenden Verbindungen mit A = Halogen durch Umsetzung mit Aminen in üblicher Weise.

20 15

Gemäß Verfahrensweise d) werden Ketimine der Formel VII, die auch in Form ihrer Säureadditionssalze vorliegen können, hydrolysiert. Zur Herstellung der Verbindungen der Formel VII bringt man die Nitrile der Formel XIV

25



30 35

mit den Verbindungen der Formel III im Sinne einer Houben-Hoesch-Reaktion zur Umsetzung, vergl. Organic Reactions 5, 387 (1949). Dabei werden die beiden Reaktionspartner vorzugsweise im molaren Verhältnis 1 : 1 in einem inerten polaren und möglichst wasserfreien organischen Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Eisessig, Dioxan, einem Halogenbenzol unter Bevorzugung von Chlorbenzol, zur Reaktion gebracht, vorteilhaft unter Verwendung von Mono-, Di- oder Triäthylenglykoldimethyl- oder diäthyläther als Lösungsmittel. In das Reaktionsgemisch leitet man über einen Zeitraum von 2 bis 20 Stunden

einen trockenen Strom HCl-Gas bis zur Sättigung ein, bei
Temperaturen zwischen -30° und +40° C, vorteilhaft zwischen
-5° und +15° C. Anschliessend lässt man vorteilhaft das
5 Gemisch 1 bis 3 Tage bei -5° bis +15° C stehen. Es kann
auch in Gegenwart einer zusätzlichen Lewis-Säure, wie ins-
besondere wasserfreiem Zink- oder Aluminiumchlorid gear-
beitet werden.

Um Verunreinigungen abzutrennen, empfiehlt es sich, die
10 intermediär entstehenden Ketimin-hydrochloride der For-
mel VII zu isolieren, obwohl prinzipiell auch eine Hydro-
lyse ohne weitere Isolierungs- und Reinigungsoperationen
möglich ist. Die Ketimin-hydrochloride werden durch Zusatz
15 eines weniger polaren Lösungsmittels durch Ausfällung er-
halten, insbesondere durch Diisopropyläther, Äther, aber
auch Essigsäureniederalkylester, Aceton sowie Gemische
der angegebenen Lösungsmittel mit Petroläther oder Cyclo-
hexan.

20 Die Hydrolyse des Ketimin-hydrochlorides kann sowohl im
alkalischen wie sauren Medium durchgeführt werden, wobei
man die Verbindungen VII in Wasser oder Äthanol-Wasser-
Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart geringer Mengen an
Ammoniak, Natronlauge, Calciumcarbonat, verdünnter Salz-
25 säure oder Schwefelsäure erhitzt und das sich bildende
Keton abfiltriert oder nach Extraktion mit einem organi-
schen Lösungsmittel, bevorzugt mit Essigester, isoliert.

30 Die Ketimine der Formel VII können auch durch Umsetzung
von Verbindungen der Formel VIII mit den Nitrilen der For-
mel XIV nach der Methode von Blaise, vergl. Houben-Weyl,
4. Aufl., Band 7/2 a, Seite 603 (1973), erhalten werden.

35 Als Lösungsmittel verwendet man die für metallorganische
Reaktionen üblichen inerten und wasserfreien Lösungsmittel,
bevorzugt Äther wie Diäthyläther, Dibutyläther, besonders
vorteilhaft aber Tetrahydrofuran oder Mono-, Di-, Tri-

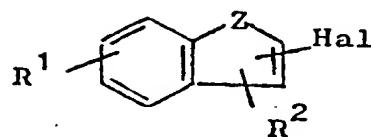
äthylenglykoldimethyl- oder -diäthyläther. Auch inerte aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylool können verwendet werden. Pro Mol XIV müssen, wenn R^3 nicht Wasserstoff bedeutet, mindestens 2, bei $R^3 = H$ mindestens 5 3 Mol der Verbindungen VIII eingesetzt werden. Man arbeitet bevorzugt zwischen 30° und 130° C, zwischen 3 und 50 Stunden, meist wird das Reaktionsgemisch nach 10 bis 24stdigem Rühren durch Zersetzung mit Wasser aufgearbeitet. Die dabei erhaltenen Imine werden im sauren oder basisch 10 Milieu in die Verbindungen der Formel I durch Hydrolyse überführt.

Gemäss Verfahrensweise e) bringt man Verbindungen der al 15 gemeinen Formel II mit metallorganischen Verbindungen VI zur Reaktion, wobei insbesondere die entsprechende Lithium und Magnesium-organischen Verbindungen eingesetzt werden. Bei dieser Verfahrensweise kann A in den Verbindungen der Formel II auch den Mercaptopyridylrest bedeuten, vergl. Bull. Chem. Soc. Japan 47, 1777 (1974).

20 Dabei verwendet man pro Mol der Verbindungen II etwa 2 bis 2,5 Mole der Verbindung VIII, wenn R^3 nicht für Wasserstoff steht, und etwa 3 bis 3,5 Mole VIII, wenn R^3 Wasserstoff bedeutet. Die Umsetzung wird in einem für metallorganische Reaktionen üblichen inerten und wasserfreien Lösungsmittel, vorzugsweise in Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder in einem Mono-, Di- oder Triäthylenglykoldimethyl- oder -diäthyläther durchgeführt, bevorzugt bei Temperaturen zwischen -100° und +100° C. Nach Beendigung 25 der Umsetzung werden die Reaktionsprodukte in üblicher Weise hydrolysiert, indem man beispielsweise das Reaktionsgemisch bei Temperaturen zwischen -5° und +20° C unter Aufrechterhaltung eines pH-Bereiches von 6 bis 11 in eine wässrige gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung einträgt.

30 35 Die in Verfahrensweise e) bevorzugt verwendeten Verbindungen der Formel VIII mit M = Li oder Mg Hal gewinnt man da

durch, dass man auf Halogenverbindungen der Formel XIV

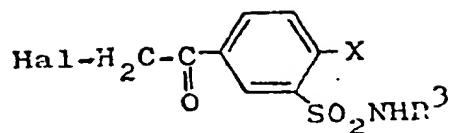


XIV

oder auf Verbindungen III das Metall M oder besonders vorteilhaft metallorganische Verbindungen R - M mit M = Mg Hal oder Li in bekannter Weise zur Einwirkung bringt (Houben-
10 Weyl, 4. Auflage, Band XIII/1 (1970), Seiten 93 - 157, und Band XIII/2 a (1973), Seiten 54 - 152).

Gemäss Verfahrensweise f) werden Verbindungen der allgemeinen Formel IX unter üblichen Bedingungen cyclisiert
15 (siehe z.B. Advances Het. Chem., Band 18, Seite 338 (1975), oder Band 11, Seite 178 (1970)). Die Cyclokondensation kann sowohl sauer wie alkalisch katalysiert werden; letzteres ist bevorzugt. Man arbeitet vorteilhaft mit den Alkalosalzen schwacher Säuren, beispielsweise mit dem Salz
20 einer schwachen organischen Säure wie Natrium- oder Kaliumacetat in Eisessig als geeignetem Lösungsmittel, oder mit Natrium- bzw. Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumalkoholaten wie Athylat oder Methylat sowie mit Metallhydroxiden z.B. NaOH oder KOH in einem geeigneten polaren organischen
25 Lösungsmittel, wie Aceton, Methyläthylketon, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder niedere Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen oder Gemischen der angegebenen Lösungsmittel. Man arbeitet über 1/2 bis 12 Stunden bei Temperaturen zwischen 0° und 140° C, bevorzugt 50° bis 100° C. Bei der anschliessenden Behandlung des Reaktionsproduktes mit Wasser soll möglichst ein pH-Wert unter 9 eingestellt werden, um Salzbildung der Sulfamoylfunktion zu vermeiden.
30

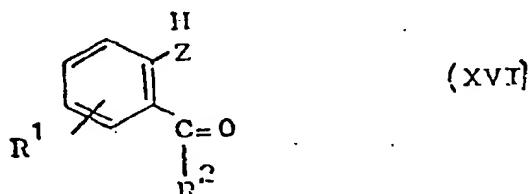
Die Ausgangsstoffe der Formel IX erhält man durch Umsetzung eines Halogenketons der Formel XV



XV

5 wobei Hal vorzugsweise Brom oder Jod bedeutet, mit literaturbekannten Verbindungen der Formel XVI

10



(XVI)

15 20

worin Z vorzugsweise S oder O bedeutet. Dabei arbeitet man unter Verwendung der bei der Cyclokondensation beschriebenen Basen in den dort genannten Lösungsmitteln, vorteilhaft unter milderer Temperaturbedingungen zwischen -10° und +60° C, vorzugsweise aber zwischen +10° und +40° C. Man kann die Herstellung von IX und deren Cyclokondensation zu I auch ohne Isolierung der Verbindungen IX in einer Eintopfreaktion ablaufen lassen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, bei den R³ niederes Alkyl bedeutet, können auch durch Alkylierung der unsubstituierten Sulfamoylgruppe in üblicher Weise erhalten werden. Für die Alkylierungsreaktion verwendet man übliche Alkylierungsmittel der Formel R³-X, worin X beispielsweise für Brom, Jod, Chlor, -O-SO₂CH₃, -O-SO₂OR³ oder -O-SO₂--CH₃ steht.

30 Bei der Alkylierung arbeitet man in Wasser, vorzugsweise jedoch in polaren organischen Lösungsmitteln wie einem anderen Alkohol mit 1 bis 4 C-Atomen, in Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder einem Monodi-, Triäthylenglykolmono- oder -dimethyl- bzw. -äthyläther bei Temperaturen zwischen -20° und +50° C, vorzugsweise zwischen +15° und +35° C, wobei man über einen Zeitraum von 5 bis 72 Stunden reagieren lässt. Als Base zur

Säurebindung verwendet man vorzugsweise Karbonate, Alkoholate oder Hydroxide des Natriums oder Kaliums.

Die wichtigsten erfindungsgemässen Verbindungen sind diejenigen der allgemeinen Formel I, in denen der Substituent X für Brom oder Chlor, bevorzugt für Chlor, steht, R^3 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl, bevorzugt Wasserstoff, bedeutet, R^2 für Wasserstoff, Methyl oder Äthyl steht, R^1 Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy in Position 4 oder 5 des Heterocyclus, bevorzugt aber Wasserstoff bedeutet und Y für Sauerstoff oder Schwefel steht.

Erfindungsgemäss können ausser den in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Substanzen auch die nachfolgend auf geführten Verbindungen der allgemeinen Formel I dargestellt werden:

1. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan.
2. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan.
- 20 3. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan.
4. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/ \bar{b} /furan.
5. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/ \bar{b} /furan.
6. 2-Methyl-3-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan.
- 25 7. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl-5-methoxybenzo/ \bar{b} /furan.
8. 2-Äthyl-3-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan.
- 30 9. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-propylbenzo/ \bar{b} /furan.
10. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-isopropylbenzo/ \bar{b} /furan.
11. 2-Butyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan.
12. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylbenzo/ \bar{b} /furan.
- 35 13. 2-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan.
14. 2-(3-Sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan.
15. 3-Äthyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan.

16. 2-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-3-methylbenzo/b7thiophen.
17. 2-(4-Chlor-3-propylsulfamoylbenzoyl)-3-methylbenzo/b7thiophen.
- 5 18. 2-(4-Chlor-3-isopropylsulfamoylbenzoyl)-3-methylbenzo/b7thiophen.
19. 2-(3-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoyl)-3-methylbenzo/b7thiophen.
20. 3-Aethyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 10 21. 3-Aethyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxybenzo/b7thiophen.
22. 3-Methyl-2-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
23. 3-Aethyl-2-(4-chlor-3-isopropylsulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 15 24. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
25. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
26. 2-Aethyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
27. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-isopropylbenzo/b7thiophen.
- 20 28. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
29. 2-Aethyl-3-(4-chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 25 30. 5-Chlor(-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
31. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
32. 2-Methyl-3-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 30 33. 3-(3-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
34. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxy-3-methylbenzo/b7thiophen.
35. 2-Aethyl-3-(4-brom-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 35 36. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-indol
37. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylindol
38. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1-methylindol

39. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
40. 1-Aethyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylindol.
41. 3-Aethyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1-methylindol.
42. 3-Aethyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-indol.
- 5 43. 2-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
44. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxy-3-methylindol.
45. 5-Athoxy-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylindol.
46. 2-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
47. 2-(4-Chlor-3-propylsulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
- 10 48. 2-Aethyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-indol.
49. 1-Aethyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
50. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
51. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-1,2-dimethylindol.
52. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol.
- 15 53. 5-Athoxy-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
54. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methyl-1-propylindol.
55. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
56. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-1,2-dimethylindol.
- 20 57. 1,2-Dimethyl-3-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoyl)-indol.
58. 5-Athoxy-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
- 25 59. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxybenzo/b/furan.
60. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxybenzo/b/furan.
61. 2-Aethyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxybenzo/b/furan.
- 30 62. 2-Aethyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxybenzo/b/furan.
63. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-6-methoxybenzo/b/furan.
64. 2-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-6-methoxybenzo/b/furan.
- 35 65. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxybenzo/b/furan.
66. 2-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-5-methoxybenzo/b/furan.

benzo/b/furan.

67. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-4-methoxy-
benzo/b/furan.

68. 5-Äthoxy-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/furan.

5. 69. 6-Äthoxy-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/furan.

70. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxy-
benzo/b/furan.

71. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-6-methoxy-
benzo/b/furan.

10 72. 2-Äthyl-5-äthoxy-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-
benzo/b/furan.

73. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-7-
methoxybenzo/b/furan.

15 Die Verfahrensprodukte sind wertvolle Arzneimittel und ursachen eine sehr gute, den Harnsäurespiegel des Blutes senkende Wirkung, die insbesondere durch eine urikosuri Wirkung hervorgerufen wird.

20 Es ist bekannt, dass die meisten der zur Behandlung uropathischer Krankheitsbilder verwendeten Arzneimittel über keine salidiuretische Wirkkomponente verfügen. Die erfundungsgemässen Verbindungen zeichnen sich dagegen durch eine erwünschte gute diuretische und saluretische Wirksamkeit aus, und sind somit den vorbekannten urikosurischen Mitteln überlegen.

30 Die urikosurische Wirkung der neuen Verfahrensprodukte wurde an der Oxonat behandelten Ratte in einer Einheitsdosis von 50 mg/kg per os bestimmt. Sie zeigen dabei die antiurikopathische Wirksamkeit bekannter Handelspräparate des Probencid-Typs und des Benzboromaren-Typs.

35 Die salidiuretische Wirkung der erfundungsgemässen Verbindungen wurde an der Ratte in einer Einheitsdosis von 50 mg/kg per os bestimmt. Sie erreichen dabei die salidiuretische Aktivität bekannter Handelspräparate wie di-

des Chlorthalidons. Darüber hinaus zeichnen sich die neuen Verfahrensergebnisse durch eine lang anhaltende Wirkungsdauer aus, wodurch die Präparate ebenfalls zur Behandlung hypertoner Zustände am Menschen geeignet sind. Dabei kann 5 man sie mit einem Antihypertonikum kombinieren.

Als therapeutische Zubereitung der neuen Verbindungen kommen vor allem Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien sowie auch Ampullen zur parenteralen Verabreichung (i.v., 10 s.c. und i.m.) in Frage.

Die therapeutische Einheitsdosis liegt zwischen 5 und 1000 mg, vorzugsweise 10 bis 500 mg pro Tablette.

15 Diese Zubereitungen können speziell bei der Behandlung des Bluthochdrucks ausser den üblichen Füll- und Trägerstoffen noch ein Antihypertensivum, wie beispielsweise Reserpin, Hydralazin, Guanethidin, α -Methyldopa, ein β -Sympathikolytikum oder Chloridin enthalten.

20 Ausserdem sind therapeutische Kombinationspräparate mit kaliumretinierenden Verbindungen, wie Aldosteronantagonisten, z.B. Spironolacton, oder Pseudoaldosteronantagonisten, wie Triamteren oder Amilorid, von Interesse. Weiterhin kommt K^+ -Substitution in verschiedenen Anwendungsformen, z.B. Dragees, Tabletten, Brausetabletten, Säften u.a. 25 in Frage.

30 Von therapeutischem Interesse können ebenfalls Kombinationen der erfindungsgemässen Verbindungen mit einem anderen antihyperurikämisch wirksamen Mittel sein, das besonders über eine Hemmung der Xanthinoxidase zu einer Verstärkung der antiurikopathischen Effekte führt. Eine gegebenenfalls erwünschte Verstärkung der salidiuretischen Wirksamkeit 35 kann durch Kombination der erfindungsgemässen Verbindungen mit einem Salidiuretikum erzielt werden.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Schmelz- und Zersetzungspunkte der Ausführungsbeispiele nicht korrigiert.

Beispiel 1:

5 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/furan

10 g gepulvertes 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid, dargestellt aus 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoësäure und Thionylchlorid (Schmp. 166° C), werden in 70 ml wasserfreies Chlorbenzol eingetragen, anschliessend 6,32 g 2-Äthylbenzo/b/furan zugesetzt und das Reaktionsgemisch auf 0° C abgekühlt. Nach Zugabe von 11,4 g wasserfreiem Aluminiumchlorid hält man die Reaktion durch Aussenkühlung auf 5° bis 10° C, röhrt sodann 5 Stunden bei 15° C und giesst das 15 Gemisch in eine Suspension aus 200 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure. Nach Extraktion mit Essigester und Waschen mit Wasser röhrt man die organische Phase 6 Stunden mit einer verdünnten NaHCO_3 -Lösung vom pH 8,5, trocknet über Magnesiumsulfat und erhält nach Verdampfen ein hellgelbes bis 20 farbloses viskoses Öl, das unter Petroläther zur Kristallisation kommt. Farblose Kristalle, Schmp. 170° - 172° C (aus wenig Methanol).

Beispiel 2:

25 2-Äthyl-3-(3-butylsulfamoylbenzoyl)-benzo/b/furan

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 10 g 3-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoylchlorid und 5,1 g 30 2-Äthylbenzo/b/furan in Gegenwart von 9,4 g Aluminiumchlorid als farbloses bis schwach gelbes viskoses Öl.

Beispiel 3:

2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methylbenzo/b/furan

35

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 6,2 g 2-

Äthyl-5-methylbenzo/ \bar{b} /furan in Gegenwart von 11,4 g Aluminiumchlorid. Farblose Kristalle vom Schmp. 147° - 150° C (aus Methanol).

5 Beispiel 4:

2-Äthyl-5-chlor-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-
benzo/ \bar{b} /furan

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschri
10 aus 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 7,06 g 2-
Äthyl-5-chlorbenzo/ \bar{b} /furan in Gegenwart von 11,4 g Aluminium-
chlorid. Farblose Kristalle, Schmp. 130° - 133° C.

15 Beispiel 5:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/ \bar{b} /furan

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschri
20 aus 10,1 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 5,8 g 2-
Methylbenzo/ \bar{b} /furan in Gegenwart von 11,4 g Aluminium-
chlorid. Nach Verdampfen des Extraktionsmittels röhrt man
den Rückstand unter Diisopropyläther und filtriert den
Feststoff ab. Farblose Kristalle, Schmp. 183° C (aus
Methanol).

25 Beispiel 6:

2-Äthyl-3-(4-chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-
benzo/ \bar{b} /furan

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschri
30 aus 10,7 g 4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoylchlorid und
6,4 g 2-Äthylbenzo/ \bar{b} /furan als amorphe Feststoff vom Er-
weichungspunkt 63° C.

35 Beispiel 7:

2-Äthyl-3-(4-brom-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschri

aus 10,9 g 4-Brom-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 6 g 2-Äthylbenzo/ \bar{b} /furan in Gegenwart von 11,7 g Aluminiumchlorid. Farblose Kristalle, Schmp. 202° - 206° C (Äther).

5 Beispiel 8:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan

a) 2-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan

10 Zu einer Natriummethylatlösung, dargestellt aus 3,13 g Natrium und 170 ml Methanol, tropft man unter N₂-Schutz rasch 16,6 g Salicylaldehyd, destilliert sodann das Lösungsmittel ab und schlämmt den Rückstand in 150 ml wasserfreiem Toluol auf. Zu dem Gemisch gibt man 38 g 2-Brom-4'-chlor-3'-nitroacetophenon in 100 ml Toluol unter Rührung zu und kocht anschliessend 3 Stunden am Rückflusskühler. Nach dem Stehenlassen bei Raumtemperatur über Nacht destilliert man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 132° C.

20

b) 2-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan

25 37 g 2-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan werden unter Rührung in einer Mischung aus 500 ml 50%iger wässriger Essigsäure, 250 ml Äthanol und 90 g gepulverter Nickel-Aluminium-Legierung (1 : 1) 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach Filtration des Metallpulvers destilliert man das Lösungsmittel ab, versetzt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mit Essigsäureäthylester. Nach Vertreiben des Lösungsmittels erhält man 30 farblose Kristalle vom Schmp. 137° C (aus Isopropanol):

c) 2-(4-Chlor-3-chiorsulfonylbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan

35 3 g 2-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-benzo/ \bar{b} /furan werden in 10 ml Eisessig und 5 ml H₂O aufgeschlämmt und sodann mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Bei 0° bis 5° C tropft man unter Rührung eine Lösung von 1 g Natriumnitrit in 4 ml Wasser unter die Oberfläche. Das Reak-

5 tionsgemisch wird sodann portionsweise in eine Mischung aus 2,3 g $\text{CuCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ in 70 ml SO_2 -gesättigte Eisessiglösung eingetragen und nach 20 Minuten Rührung das Volumen mit Wasser verdoppelt. Man röhrt 45 Minuten nach, filtriert die Kristalle ab und trocknet.
Schmp. 131° C (Zers.)

10 d) 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/furan
15 3,3 g 2-(4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl)-benzo/b/furan werden in 19 ml 25%ige wässrige Ammoniaklösung eingetragen und nach Stehenlassen über Nacht die Flüssigkeit abdestilliert. Nach Zugabe von Wasser stellt man mit verdünnter HCl auf pH 6, röhrt 30 Minuten nach und kristallisiert aus wenig Eisessig. Farblose Kristalle, Schmp. 181° C.

Beispiel 9:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/thiophen

20 20 5,1 g gepulvertes 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid werden in eine Lösung aus 3 g Benzo/b/thiophen in 50 ml wasserfreiem Toluol eingetragen und anschliessend unter Rührung mit 12 g Titanetrachlorid versetzt. Man röhrt 15 Min. bei Raumtemperatur, erhitzt sodann etwa 15 Minuten zum Sieden, kühlt ab und giesst auf eine Wasser-Eis-Suspension. Nun extrahiert man mit 70 ml Essigester, trennt die organische Phase ab und röhrt diese 5 Stunden mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung vom pH 8,5. Nach Abtrennen der organischen Phase und deren Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand unter Toluol zur Kristallisation gebracht. Schmp. 154° - 156° C.

Beispiel 10:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol

35 a) 2,5 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid werden in 25 ml Dichloräthan aufgeschlämmt und portionsweise un-

ter Rührung zu einer Suspension von 2,7 g Aluminiumchlorid in 25 ml Dichloräthan gegeben, wobei die Temperatur durch Aussenkühlung zwischen -10° C und 0° C gehalten wird. Die erhaltene klare Lösung röhrt man 5 1 Stunde bei +5° C, erwärmt sodann auf 30° C und gibt sodann eine Lösung von 1,3 g 2-Methylindol in 25 ml Dichloräthan zu, wobei die Temperatur zwischen 30° und 10 40° C gehalten wird. Die Reaktionsmischung wird auf etwa 10° C gekühlt, sodann mit Eiswasser zersetzt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen röhrt man 8 Stunden mit wässriger 15 Natriumbicarbonatlösung vom pH 8 - 9, wäscht diese mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und vertreibt das Lösungsmittel unter verminderterem Druck. Der Rückstand wird mit Diisopropyläther geröhrt und der kristalline Feststoff abfiltriert. Schmp. 258° - 260° C.

b) 3,1 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoësäure-N,N-dimethylamid, dargestellt aus 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 20 wässriger Dimethylaminlösung (Schmp. 143° C) werden zusammen mit 0,8 g 2-Methylindol und 0,7 ml Phosphoroxichlorid unter Rührung und Ausschluss von Luftfeuchtigkeit über 2 Stunden auf 80° C erhitzt. Man stellt mit 2N NaOH alkalisch, röhrt 40 Stunden bei Raumtemperatur, bringt sodann auf pH 7 bis 8 und filtriert die 25 Kristalle ab. Schmp. 257° - 260° C.

c) In eine Lösung von 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzonitril, dargestellt durch Rückfluss von 4-Chlor-3-sulfamoylbenzamid in Phosphoroxichlorid (Schmp. 199° C) und 30 6,06 g 2-Methylindol in 80 ml wasserfreien Diäthylen-glykoldimethyläther leitet man 5 Stunden bei 15° - 20° C einen Strom Chlorwasserstoffgas ein und lässt das Gemisch 72 Stunden bei 10° - 15° C stehen. Durch Eingießen des Reaktionsgemisches in Essigester scheidet sich 35 das 4'-Chlor-3'-sulfamoylphenyl-2-methyl-3-indolyl-ketonimin-hydrochlorid kristallin ab. Schmp. 320° C.

9 g Ketonimin-hydrochlorid werden in 100 ml heissem Wasser gelöst, nach Zugabe von wässrigem Ammoniak unter Rührung bei 50° - 60° C hydrolysiert und das kristalline 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol abfiltriert. Schmp. 252° - 257° C.

5

d) zu einer Lösung von Methylmagnesiumjodid, dargestellt aus 3,28 g Magnesiumspänen in 80 ml wasserfreiem Äther und 22,5 g Methyljodid, fügt man rasch eine Lösung von 17 g 2-Methylindol in 200 ml Tetrahydrofuran und erhitzt ca. 15 Minuten zum Rückfluss. Sodann lässt man rasch eine Lösung von 15,75 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid in 100 ml Tetrahydrofuran zufließen, erhitzt weitere 14 Stunden am Rückflusskühler, kühlt ab und giesst in eine Lösung aus 20 g Ammoniumchlorid in 200 ml Wasser. Nach Zugabe von 350 ml Essigester röhrt man 10 Minuten, filtriert das in homogene Gemisch über eine Klärschicht, trennt sodann die organische Phase ab und trocknet nach einmaligem Waschen mit Wasser über Magnesiumsulfat. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels suspendiert man den kristallinen Rückstand in Diisopropyläther und filtriert die Kristalle ab. Schmp. 255° - 259° C.

10

15

20

25

e) Die nach den Methoden a) bis d) dargestellten Proben des 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindols zeigen identische IR-Spektren und depressionslose Mischschmelzpunkte.

30 Beispiel 11:

3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methylindol
erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vorschrift aus 2,68 g 4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoylchlorid und 1,3 g 2-Methylindol in Gegenwart von 2,7 g Aluminiumchlorid in Dichloräthan. Farblose Kristalle, Schmp. 246° C.

Beispiel 12:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2,5-dimethylindol

erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vorschrift aus 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und

5 7,8 g 2,5-Dimethylindol in Dichloräthan in Gegenwart von 12 g Aluminiumchlorid. Schmp. 248° - 250° C.

Beispiel 13:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1,2-dimethylindol

10 erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vorschrift aus 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 6,53 g 1,2-Dimethylindol in Dichloräthan in Gegenwart von 12 g Aluminiumchlorid. Nach Behandeln mit Isopropanol erhält man Kristalle vom Schmp. 247° - 249° C.

15

Beispiel 14:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/furan

I a) 8 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzonitril und 12 g Nickel-Aluminium-Legierung (1 : 1) werden in 120 ml 75%iger wässriger Ameisensäure 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht, sodann heiß abfiltriert und das unumgesetzte Metallpulver mehrfach mit heißem Methanol nachgewaschen. Nach dem Einengen versetzt man mit Wasser und filtriert den kristallinen 4-Chlor-3-sulfamoylbenzaldehyd (Schmp. 162° - 164° C) ab.

b) 6 g (0,03 Mol) 2-Brombenzo/b/furan werden in 20 ml Diäthyläther gelöst und auf einmal zu einer auf -70° abgekühlten Lösung von 0,033 Mol n-Butyllithium in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Man röhrt etwa 5 Minuten nach und gibt nun in kleinen Portionen eine Mischung von 2,2 g (0,01 Mol) 4-Chlor-3-sulfamoylbenzaldehyd in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu, wobei das Reaktionsgemisch bei -40° bis -70° C gehalten wird. Man röhrt 20 Min. bei -40° C, röhrt sodann 30 Stunden bei Zimmertemperatur und 6 weitere Stunden

bei $+50^{\circ}\text{C}$ und behandelt das Gemisch anschliessend unter Eiskühlung mit 10 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Der Niederschlag wird abfiltriert mehrfach mit Essigester gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck verdampft. Farblose Kristalle, Zersetzungspunkt 148°C .

5
10
15
c) 1,69 g (0,05 Mol) 4-Chlor-3-sulfamoylphenyl-2'-benzo/ \bar{b} /furan-carbinol werden in 40 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 6 g aktivem Mangandioxid 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert das anorganische Material ab, wäscht einmal mit Acetonitril nach, engt unter verminderterem Druck ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Eisessig um. Farblose Kristalle, Schmp. $170^{\circ} - 172^{\circ}\text{C}$.

20
25
III) Zu einer wie unter I b) dargestellten Lösung von 2-Benzo/ \bar{b} /furyllithium in Tetrahydrofuran fügt man eine Mischung aus 2,16 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzonitril in 50 ml absol. Tetrahydrofuran und erhitzt unter Stickstoffschutz und guter Rührung 18 Stunden am Rückflusskühler. Sodann wird das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit 2N HCl sauer gestellt. Man röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur, extrahiert das Öl mit 100 ml Essigester, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter verminderterem Druck erhält man ein schwach gelbes Öl, das in 20%iger wässriger KOH 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und sodann in eine gute gerührte, gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung getropft. Man saugt ab und kristallisiert aus wenig Eisessig um. Farblose Kristalle, Schmp. $167^{\circ} - 170^{\circ}\text{C}$.

30
35

III: 4 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon werden

zusammen mit 1,63 g Salizylaldehyd in Gegenwart von 2,9 g unter wasserfreien Bedingungen gemahlenen Kaliumcarbonat 2 Stunden unter Rührung und unter Ausschluss von Feuchtigkeit in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid auf 80° C gehalten. Nach dem Abkühlen 5 giesst man in ein Gemisch aus Eiswasser und über- 10 schüssiger Salzsäure, extrahiert mit Essigester und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bringt man unter Diisopropyläther und unter Isopropanol zur Kristallisation, Schmp. 152° - 156° C. Umkristallisation aus Eisessig nach Klärung mit Aktivkohle liefert farblose Kristalle vom Schmp. 167° - 170° C.

15 Beispiel 15:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methyl-benzo/b7thiophen

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 2,5 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid, 1,6 g 3- 20 Methyl-benzo/b7thiophen und 3 g Aluminiumchlorid in 50 ml Chlorbenzol. Farblose Kristalle, Schmp. 210° C.

Beispiel 16:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylindol

erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vorschrift aus 10,0 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid, 5,1 g 3-Methylindol in Gegenwart von 10,4 g Aluminiumchlorid. Farblose Kristalle aus Isopropanol, Schmp. 205° C.

30 Beispiel 17:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan

a) 3-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan
35 4,4 g 4-Chlor-3-nitrobenzoylchlorid und 2,6 g 2-Methylbenzo/b7furan werden in 50 ml Chlorbenzol gelöst, auf 0° C gekühlt, und nach Zugabe von 4 g wasserfreiem Aluminiumchlorid 1 Stunde bei 0° bis 5° C gerührt. Nach

5 Dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur giesst man auf Eiswasser, extrahiert mit mehrfach Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und röhrt intensiv mit einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung (pH 8 - 9) bis zum Verschwinden der geringen Anteile an 4-Chlor-3-nitrobenzoylchlorid. Man trocknet über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und bringt den Rückstand unter Äther zur Kristallisation. Schmp. 122° C.

10

b) 3-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-2-methylbenzo/ \bar{b} /furan erhält man analog der in Beispiel 8 b) angegebenen Vorschrift aus 3,2 g 3-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-2-methylbenzo/ \bar{b} /furan mit 9,6 g Nickel-Aluminium-Legierung (1 : 1). Schmp. 103° C.

15

c) 3-(4-Chlor-3-chlorsulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/ \bar{b} /furan erhält man analog der in Beispiel 8 c) angegebenen Vorschrift aus 3-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-2-methylbenzo/ \bar{b} /furan. Farblose Kristalle, Schmp. 138° C.

20

d) 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/ \bar{b} /furan erhält man durch Umsetzung von 2,3 g 3-(4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl)-2-methylbenzo/ \bar{b} /furan in einer Mischung aus 20 ml Methanol und 10 ml wasserfreiem Ammoniak. Nach dem Stehenlassen über Nacht destilliert man das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf und filtriert ab. Farblose Kristalle aus wenig Äthanol, Schmp. 180° - 183° C.

25

Beispiel 18:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxybenzo/ \bar{b} /furan

30

a) 2-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-7-methoxybenzo/ \bar{b} /furan 2 g KOH werden in 50 ml Methanol gelöst, versetzt sodann mit einer Lösung aus 5,4 g 2-Hydroxy-3-methoxy-

benzaldehyd und anschliessend mit einer Suspension aus 10 g 2-Brom-4'-chlor-3'-nitroacetophenon in 75 ml Methanol. Man kocht 6 Stunden am Rückflusskühler, röhrt über Nacht bei Raumtemperatur und saugt die Kristalle ab. Schmp. 136° C (aus Essigester).

5

b) 2-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-7-methoxybenzo/b/furan erhält man analog der in Beispiel 8 b) angegebenen Vorschrift aus 2,2 g 2-(4-chlor-3-nitrobenzoyl)-7-methoxybenzo/b/furan und 6,6 g Nickel-Aluminium-Legierung (1 : 1). Farblose Kristalle, Schmp. 180° C (aus Äthanol).

10

c) 2-(4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl)-7-methoxybenzo/b/furan erhält man analog der in Beispiel 8 c) angegebenen Vorschrift aus 2-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-7-methoxybenzo/b/furan. Schmp. 143° - 145° C.

15

d) 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxybenzo/b/furan erhält man analog der in Beispiel 8 d) angegebenen Vorschrift aus 2-(4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl)-7-methoxybenzo/b/furan und 25%iger wässriger Ammoniaklösung. Schmp. 167° - 171° C.

20

25

Beispiel 19:

3-(4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoyl)-2-methylbenzo/b/furan

30

erhält man durch Behandlung von 4,5 g 3-(4-Chlor-3-chlor-sulfonylbenzoyl)-2-methylbenzo/b/furan mit einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 30 ml 40%iger wässriger Methylaminlösung über 12 Stunden bei Raumtemperatur, anschliessendem Abdampfen des Lösungsmittels, Zugabe von Wasser und Filtration der Kristalle. Schmp. 146° C.

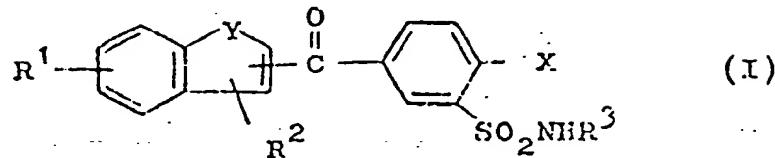
35

Beispiel 20:3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b thiophen

erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vor-
5 schrift aus 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 2-
Methylbenzo/b thiophen in Dichloräthan in Gegenwart von
Aluminiumchlorid.

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



10

worin R¹ Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Methoxy oder Äthoxy, R² und R³ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, X ein Halogenatom, Methyl oder Trifluormethyl und Y Sauerstoff, Schwefel oder NR⁴ bedeuten, wobei R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht.

20

15 2. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/furan.

3. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b/furan.

4. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.

25

5. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.

6. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/furan.

30

7. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxy-benzo/b/furan.

8. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b/thiophen.

35

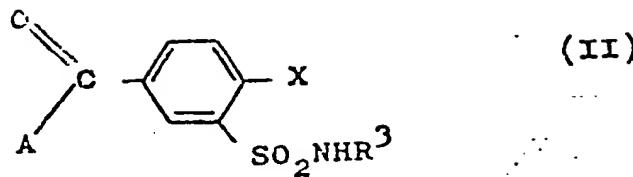
9. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylbenzo/b/thiophen.

40

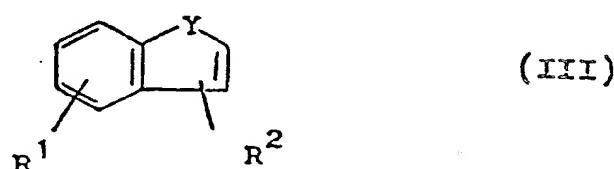
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

45

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



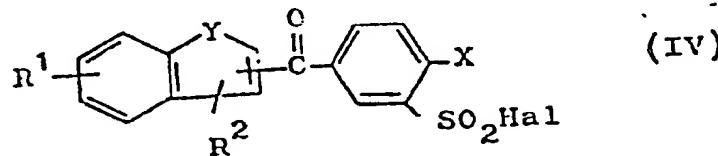
worin R^3 und X die angegebene Bedeutung besitzen und A für Halogen, Acyloxy, Hydroxy oder NR_2 steht und Wasserstoff, niederes Alkyl oder Phenyl bedeutet, mit einer heterocyclischen Verbindung der allgemeinen Formel III,



15

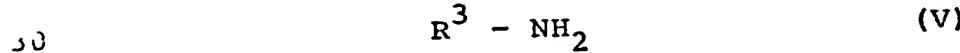
worin R^1 , R^2 und Y die angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer Lewis-Säure oder Protonensäure umgesetzt,

20 b) Verbindungen der allgemeinen Formel IV



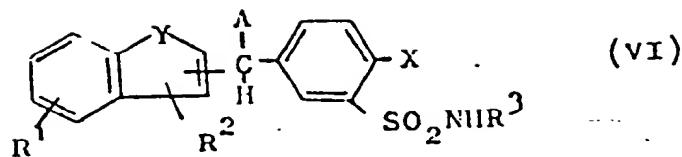
25

worin R^1 , R^2 , X und Y die angegebene Bedeutung besitzen und Hal für Halogen steht, mit einem Amin der allgemeinen Formel V



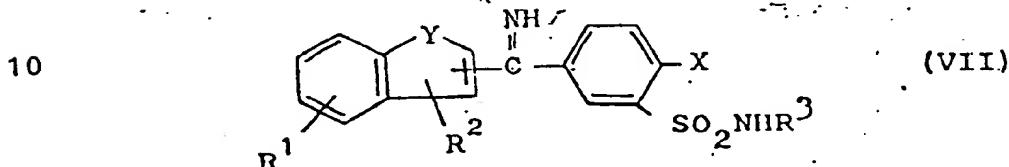
worin R^3 die angegebene Bedeutung hat, umgesetzt oder

c) Verbindungen der allgemeinen Formel VI



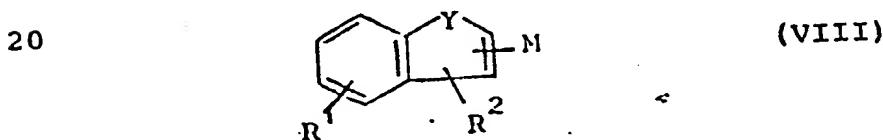
5 worin R¹ bis R³, A, X und Y die angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Oxidationsmittel behandelt,

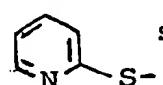
d) Verbindungen der allgemeinen Formel VII



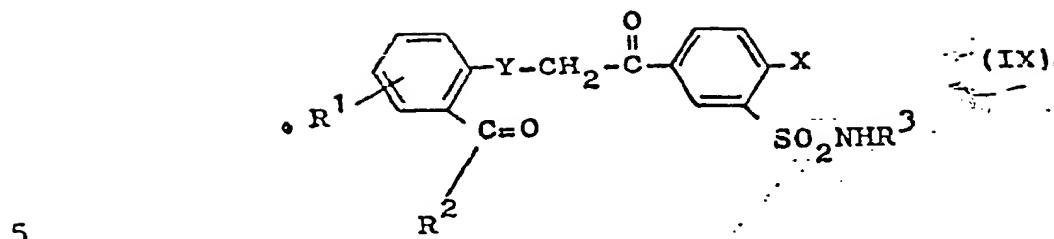
10 worin R¹ bis R³, X und Y die obige Bedeutung haben, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze der Hydrolyse unterwirft,

e) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



20 worin R¹ bis R² die angegebene Bedeutung besitzen, M für Li, MgHal, CdHal, HgHal, of HgOCOCH₃ steht, und Y neben der angegebenen Bedeutung auch diejenige von NM besitzen kann, mit Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt, worin A neben der angegebenen Bedeutung auch für einen 2-Mercaptopyridylrest  stehen kann, oder

f) Verbindungen der allgemeinen Formel IX



cyclisiert und gegebenenfalls die nach a) bis f) erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei R^3 Wasserstoff bedeutet, anschliessend alkyliert.

10

11. Pharmazeutische Präparate mit uricosurischer, hypourikämischer und salidiuretischer Wirkung, bestehend aus bzw. enthaltend eine Verbindung gemäss Anspruch 1.

15 12. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate mit uricosurischer, hypourikämischer und salidiuretischer Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung gemäss Anspruch 1 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägern und/oder Stabilisatoren in eine 20 für therapeutische Zwecke geeignete Anwendungsform bringt.

25 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Senkung des Harnsäurespiegels des Blutes und zur Bekämpfung des Bluthochdrucks.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.C.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	<p><u>NL - C - 108 331 (J.R. GEIGY)</u> * Spalte 1, Absatz 2, Spalten 10-12; Patentansprüche *</p>	1, 11-13	C 07 D 307/ C 07 D 209/ C 07 D 333/ A 61 K 31/ A 61 K 31/ A 61 K 31/
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. C.)
			C 07 D 307/ C 07 D 333/ C 07 D 209/
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUM.
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hinweis O: nichtschriftliche Offenlegung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrundeliegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldungen D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Familie, Übereinstimmung Dokument
<p><i>Y</i></p> <p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	20-09-1978	ALLARD	